

N/Réf. CIS 61780796

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

20-hydroxyecdysone Biophytis 175 mg, gélule

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 25 mai 2023 complétée le 7 juin 2023, le 11 juillet 2023 et le 4 août 2023

Nom du demandeur : INTSEL CHIMOS

Dénomination du médicament : 20-hydroxyecdysone Biophytis 175 mg, gélule

DCI/nom de code : 20-hydroxyecdysone

Indication thérapeutique revendiquée : Traitement des patients adultes hospitalisés présentant une forme sévère de la COVID-19 et à risque de développer une forme critique et pour lesquels les alternatives thérapeutiques ne sont pas appropriées.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament 20-hydroxyecdysone Biophytis 175 mg, gélule dans l'indication thérapeutique revendiquée.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe.

Fait à Saint-Denis,

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La présente demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) par le demandeur concerne le médicament BIO-101 (20-hydroxyecdysone), sous forme de gélule dosée à 175 mg.

Ce médicament ne dispose d'aucune AMM à ce jour. Il n'est disponible qu'au Brésil dans un cadre compassionnel.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

La documentation scientifique présentée n'est pas suffisante. Les insuffisances portent principalement sur la synthèse du principe actif, les impuretés et le contrôle du principe actif et du produit fini :

Les informations concernant le « starting material » auraient dû être davantage détaillées et inclure des spécifications.

Les structures de toutes les substances apparentées mentionnées dans la documentation qualité auraient dû être détaillées ainsi que les méthodologies appliquées pour la détermination de leur potentielle mutagénicité.

Les spécifications de la substance active et du produit fini auraient dû être resserrées et l'origine des impuretés discutée. Toutes substances apparentées/produits de dégradation présents au-dessus des limites de qualification ICH Q3A/Q3B auraient dû être spécifiés selon la teneur qualifiée lors d'études toxicologiques en terme d'exposition (mg/kg/j) et l'étude non-clinique correspondante aurait dû être détaillée (durée, espèce, numéro de lot, profil d'impuretés détaillé, etc.).

Enfin, la documentation qualité aurait dû être mise à jour avec les données récentes de stabilité du produit fini et le protocole des études de stabilité du produit fini aurait dû couvrir la durée de conservation proposée.

Ainsi, la qualité pharmaceutique de ce médicament n'est donc pas suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

En ce qui concerne l'efficacité du 20-hydroxyecdysone sur le SARS-CoV-2, la preuve de concept préclinique, en particulier *in vivo*, est insuffisante. Les données de l'étude *in vivo* chez le modèle hamster, infecté au SARS-CoV2, montrant quelques effets (impact sur le paramètre Penh, mettant en évidence la détresse respiratoire, sur le temps d'inspiration et d'expiration, et effet sur le paramètre EEP, ont généralement retrouvés en administration IP et non observés en administration en oral, comme prévu en clinique), ne permettent pas de conclure sur la démonstration de la preuve de concept.

Au niveau toxicologique, les études à doses répétées menées chez le rat ne montrent pas d'effet indésirable significatif. Les études menées pendant 26 semaines chez le chien avaient mis en évidence des effets au niveau des testicules mais qui n'ont pas été retrouvés lorsque les chiens étaient traités pendant 39 semaines.

Les études de toxicité pour le développement et la reproduction ne sont pas encore terminées. Le 20-hydroxyecdysone n'était pas génotoxique dans une batterie d'études *in vitro* et *in vivo*. Les études de cancérogénicité n'ont pas encore été menées. Le 20-hydroxyecdysone ne présente pas de potentiel de phototoxicité dans un test *in vitro*.

- Au plan clinique :

Au plan de l'efficacité

Données de l'étude BIO101-CL05 (COVA)

Les données d'efficacité versées à l'appui de la demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) sont issues d'un essai clinique de phase 2/3 (BIO101-CL05) randomisé, contrôlé versus placebo, séquentiel par groupe et adaptatif, évaluant la tolérance, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de BIO101 dans la prévention de la détérioration respiratoire chez les patients hospitalisés atteints de pneumonie virale causée par le SARS-CoV-2 (stade sévère de la COVID-19).

Cette étude devait être menée entre août 2020 et juin 2022 et inclure un total de 310 patients. En avril 2022, Biophytis a arrêté prématurément l'essai en raison de difficultés de recrutement.

La 20-hydroxyecdysone était administrée à raison de 350 mg deux fois par jour, sous forme de deux gélules à 175 mg deux fois par jour chez des patients hospitalisés pour une forme sévère de COVID-19 (non intubés) à risque de développer une forme critique de la maladie pendant une durée maximum de 28 jours.

Le critère de jugement principal était la proportion de sujets ayant présenté des événements négatifs au cours des 28 jours de l'étude. Les événements négatifs pour le critère principal d'efficacité comprenaient les éléments suivants :

- Mortalité toutes causes confondues,
- Insuffisance respiratoire, définie comme l'un des éléments suivants : nécessité d'une ventilation mécanique (y compris les cas qui n'ont pas été intubés en raison des restrictions de ressources et du triage) / Nécessité d'une ECMO / Nécessité d'une HFO2.

Le critère secondaire principal était la proportion de participants avec des « événements positifs » (sortie des soins hospitaliers en raison de l'amélioration de l'état du patient).

Deux analyses intermédiaires ont été effectuées au cours de l'essai. La première, à la fin de la phase 2 (50 patients), a permis d'obtenir des données de sécurité et de tolérance de BIO101 et d'obtenir une indication de son activité. La seconde a permis de réévaluer la taille de l'échantillon et d'obtenir des données d'efficacité.

Résultats : 238 patients ont été recrutés, 129 dans le groupe BIO101 et 109 dans le groupe placebo. L'analyse en intention de traiter (ITT) s'est effectuée sur 233 patients.

L'âge moyen des patients était de 62,8 ans. La majorité des patients étaient des hommes (63,5%) et d'origine hispanique (55,8%).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement à l'exception de l'utilisation d'immunosuppresseurs (principalement le baricitinib et le tocilizumab) (placebo versus 20-hydroxyecdysone : 8,4 % versus 3,2 %) et d'une proportion un peu plus élevée d'hommes (66,7 % versus 59,8 % dans le groupe 20-hydroxyecdysone versus le groupe placebo, respectivement), ce qui est un facteur de risque d'aggravation de la COVID-19. Tous les patients avaient un diagnostic confirmé de COVID-19.

24 % des patients recevaient une supplémentation en oxygène à l'inclusion, la plupart d'entre eux (22,8 %) recevait de l'oxygène à faible débit, 3 % de l'oxygène à haut débit et 0,4 % (1 patient) une ventilation mécanique non invasive. La grande majorité des patients (96,6%) ont reçu des corticostéroïdes systémiques sous traitement.

Pour les patients de l'analyse en ITT, le nombre moyen (DS¹) de jours sous traitement était de 8,9 (6,13) jours dans le groupe 20-hydroxyecdysone et de 7,6 (5,36) jours dans le groupe placebo. Le nombre moyen (DS) de doses administrées était légèrement plus élevé dans le groupe 20-hydroxyecdysone (16,1 [11,99]) que dans le

¹ DS : déviation standard

groupe placebo (13,6 [10,55]). L'observance moyenne (DS) du traitement était similaire dans les deux groupes (98,0 % dans le groupe 20-hydroxyecdysone et 98,7 % dans le groupe placebo).

Le critère d'évaluation principal, proportion de sujets ayant présenté des événements négatifs au cours des 28 jours de l'étude, a été atteint avec **13,5%** dans le bras BIO101 contre **24,3%** dans le bras placebo. L'analyse en ITT après imputation multiple des données manquantes a montré une réduction relative de 43,8 % de la proportion de patients présentant une mortalité ou une insuffisance respiratoire au 28^{ème} jour avec une différence ajustée de – 11,4% [95%CI : -22,4% ; -0,4%], **p=0,0426**.

Le critère d'efficacité secondaire principal, proportion de sujets présentant un événement positif (sortie de l'hôpital) avant tout événement négatif (insuffisance respiratoire, y compris nécessitant un HFO2, ou décès) était numériquement plus élevé dans le bras BIO101 (73,8 % dans le bras BIO101 contre 66,4 % dans le bras placebo) mais non statistiquement significatif (différence ajustée : 11,0% [95% CI : -0,4%, 22,4%] ; **P=0,0586**).

Données du cadre compassionnel au Brésil

Le médicament est depuis février 2022 disponible au Brésil, via un accès compassionnel, dans le traitement de la forme sévère de la COVID-19. Cependant, aucune donnée issue de de cet accès compassionnel n'a été fournie par le demandeur.

Analyse sur la méthodologie de l'essai

La méthodologie de l'essai apparaît discutable sur plusieurs points :

1. Le plan initial de l'étude n'a pas pu être respecté.

- L'analyse finale initialement prévue portait sur 310 patients. Après la deuxième analyse intermédiaire, le Comité de Sécurité indépendant (IDMC) avait préconisé d'augmenter la taille de l'échantillon à un total de 465 sujets, afin d'obtenir un effet traitement plus important. Cependant, le promoteur a mis fin prématurément à l'essai en raison de difficultés de recrutement. Au moment de l'arrêt prématuré, seuls 238 patients étaient inclus dans l'étude et ont été pris en compte pour l'analyse.

Etant donné les résultats (différence ajustée : -11,4% [IC 95% : -22,4%, -0,4%] ; P=0,0426), la signification statistique est considérée comme limite (p=**0,0426**) et l'étendue de l'intervalle de confiance IC 95% [**-22,4%, -0,4%**] reflète une incertitude significative quant à l'ampleur de l'effet réel.

Il est à noter que les analyses intermédiaires prévues à 16% et 50% de la fraction d'information ont en fait été réalisées à 21% et 65% de la fraction d'information compte tenu du nombre final de sujets (238 au lieu de 310) avec un effet traitement ciblé de 0,28 au lieu de 0,25. La planification initiale de l'étude aurait dû être revue à la lumière de ces changements et les impacts potentiels sur les règles de décision "stop and go" auraient dû être discutés par le promoteur.

- La plupart des résultats statistiquement significatifs ont été obtenus à partir d'analyses statistiques **exploratoires/post-hoc** supplémentaires non planifiées, en utilisant un modèle de régression logistique pour l'analyse des taux d'événements négatifs (OR : 0,47 [IC 95% : 0,23, 0,95] ; P=0,0367) et un modèle de régression de Cox pour le risque de subir un premier événement négatif (hazard ratio : 0,440 [IC 95% : 0,234, 0,828] ; P=0,0109). Il est désormais reconnu que le niveau de preuve fourni par ce type d'analyses est très faible, voire nul, en raison de leur nature exploratoire et de l'absence de tout contrôle de l'erreur de type 1.

2. La randomisation a été stratifiée en fonction de certains facteurs pronostiques (utilisation d'un modulateur de la voie SRA, sexe, comorbidités et traitement par CPAP/BiPAP/HFO2 à l'entrée dans l'étude). Dans l'analyse primaire, ces facteurs de stratification ont été correctement pris en compte. Cependant, aucune analyse de sous-groupes n'a été prévue alors qu'une analyse de sous-groupes a minima sur ces facteurs de stratification aurait dû être réalisée pour vérifier la pertinence de la prise en compte de ces facteurs dans le modèle statistique. Par ailleurs, les caractéristiques de base de la population répartie par facteurs pronostiques n'ont pas été présentées dans la section des résultats.

Enfin, le mécanisme d'action justifiant l'étude repose sur une interférence sur le système rénine-angiotensine par un effet stimulateur direct du récepteur Mas (MasR) qui se lie avec l'angiotensine 1-7 pour exercer un effet protecteur sur le tissu pulmonaire (effet anti-inflammatoire et anti-fibrose). On notera qu'aucune différence sur les **biomarqueurs RAS/MAS** et les **biomarqueurs antiinflammatoires** n'a été observée ce qui ne permet pas de conclure à l'activité anti-inflammatoire de BIO101.

Au total, les données actuellement disponibles ne permettent pas de présumer d'un bénéfice clinique de la 20-hydroxyecdysone (20-E) (BIO101) dans le traitement de la COVID-19.

Au plan de la sécurité

Au total, 279 patients et 54 volontaires sains ont été traités par la 20-hydroxyecdysone dont 128 patients atteints de COVID-19 sévère dans l'étude pivot BIO101-CL05 (COVA) à la dose recommandée de 350mg 2X/j.

Analyse des données de sécurité issues de l'étude BIO101-CL05 (COVA):

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) était moindre dans le bras traité par 20-hydroxyecdysone par rapport au bras placebo (57% vs 64.4%). Une différence comparable était observée pour les EI considérés comme reliés au traitement (9.4% vs 13.5%), les EI graves (25% vs 30.8%), les EI sévères de Grade 3 ou plus (25.8% vs 31.7%), ou les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (14.1% vs 25.0%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'insuffisance respiratoire (9.4% dans le bras 20-hydroxyecdysone versus 18.3% dans le bras placebo), la constipation (7.8% vs 15.4%), l'hypotension orthostatique (7.0% vs 7.7%), l'hyperkaliémie (5.5% vs 8.7%) et l'hypokaliémie (5.5% vs 1.0%).

L'événement indésirable grave le plus fréquemment rapporté était l'insuffisance respiratoire avec de même un pourcentage plus faible chez les patients ayant reçu la 20-hydroxyecdysone (8.6% vs 17.3%). Pendant la période sous traitement, 29 patients (12.5%) ont eu un EI avec issue fatale : 14 (10.9%) dans le bras 20-hydroxyecdysone et 15 (14.4%) dans le bras placebo. Aucun des événements indésirables graves n'a été considéré relié au traitement à l'étude par l'investigateur.

Globalement, les anomalies biologiques étaient rapportées de manière comparable dans les deux bras. Cependant, le pourcentage de patients ayant présenté un taux de Gamma Glutamyl Transférases (GGT) post-inclusion supérieur ou égal à deux fois le taux à la baseline ou supérieur ou égal à 5 fois la limite supérieure de la normale était plus élevé dans le groupe 20-hydroxyecdysone (20,3 %) que dans le groupe placebo (12,5 %). On note également un cas d'élévation des GGT de Grade 3 dans le bras 20-hydroxyecdysone considérée comme probablement reliée au traitement à l'étude par l'investigateur.

Autres données de sécurité disponibles

Les autres sources de données sur la sécurité proviennent de l'étude BIO101-C01 chez le volontaire sain (n=54) et de l'étude BIO101-CL03 (SARA-INT) chez les patients atteints de sarcopénie liée à l'âge (n=151 patients exposés à la 20-hydroxyecdysone dont 75 à la dose de 175mg deux fois par jour et 76 à la dose recommandée de 350mg deux fois par jour versus 81 patients sous placebo pendant 26 semaines).

Dans l'étude BIO101-C01, l'administration de dose de 20-hydroxyecdysone allant jusqu'à 1400mg en dose unique et jusqu'à 450mg x2/j en dose multiple a été globalement bien tolérée. Aucun événement grave et/ou sévère n'a été rapporté et la plus grande majorité des événements étaient d'intensité légère.

Dans l'étude BIO101-CL03 (SARA-INT), la 20-hydroxyecdysone a été bien tolérée et la plupart des EI survenus pendant le traitement étaient légers. Aucune différence notable de la fréquence des EI, des EI reliés ou des EI graves n'a été observée entre les groupes de traitement. Un patient du bras 175mg a arrêté le traitement suite à une élévation des GGT considéré comme reliée au traitement.

Conclusion sur la sécurité

Au total, l'analyse des données de sécurité disponibles issues des trois études cliniques n'a pas révélé de signal majeur de sécurité pour la 20-hydroxyecdysone. Une moindre fréquence d'EI et d'EIG à type d'insuffisance respiratoire a été observé chez les patients atteints de COVID-19 sévère ayant reçu le traitement par rapport au placebo pouvant refléter un possible impact favorable de la 20-hydroxyecdysone sur la fonction respiratoire. **Cependant, l'effectif des patients exposés reste très limité et ne permet pas de statuer de manière définitive sur l'innocuité du produit.**

Des cas d'augmentation de GGT ont été par ailleurs signalés chez les patients ayant reçu de la 20-hydroxyecdysone. Le laboratoire recommande ainsi une surveillance des GGT et une mesure de prudence chez les patients atteints d'une maladie des voies biliaires.

Enfin, la 20-hydroxyecdysone présente des propriétés anabolisantes. Il existe donc un risque potentiel d'abus, de mésusage et de détournement par des athlètes ou des bodybuilders. Une information adéquate ainsi que des mesures d'encadrement et de surveillance seraient nécessaires et n'ont pas été proposées par le demandeur.

Conclusion

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament 20-hydroxyecdysone Biophytis 175 mg, gélule dans l'indication thérapeutique « Traitement des patients adultes hospitalisés présentant une forme sévère de la COVID-19 et à risque de développer une forme critique et pour lesquels les alternatives thérapeutiques ne sont pas appropriées. »